

BR 2004 / 000118



REC'D 20 AUG 2004

WIPO

PCT

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
**Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.**  
**Instituto Nacional da Propriedade Industrial**  
**Diretoria de Patentes**

**CÓPIA OFICIAL**


**PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE**

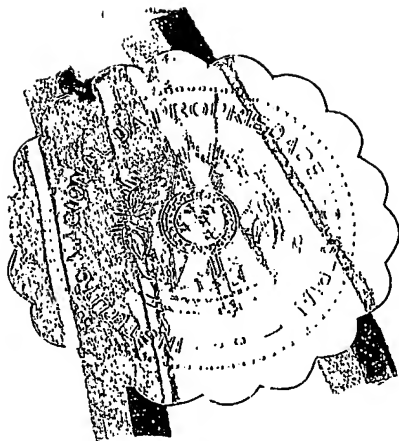
**PRIORITY DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

O documento anexo é a cópia fiel de um  
Pedido de Patente de invenção  
Regularmente depositado no Instituto  
Nacional da Propriedade Industrial, sob  
Número PI 0302424-5 de 23/07/2003.

Rio de Janeiro, 23 de Julho de 2004.

  
**GLÓRIA REGINA COSTA**  
Chefe do NUCAD  
Mat. 00449119.



23 JUL 11 27 007314

PI0302424-5

Protocolo

Número (21)

## DEPÓSITO

Pedido de Patente ou de  
Certificado de Adição

PI0302424-5

depósito / /

Espaço reservado para etiqueta (número e data de depósito)

01

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: **CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA**

1.2 Qualificação: **INDÚSTRIA FARMACÊUTICA** 1.3 CGC/CPF: **44.734.671/0004-02**

1.4 Endereço completo: **Av. Paoletti, 363 – ITAPIRA – São Paulo/S.P. – CEP:13970-000**

1.5 Telefone: **(19)863-9500**

FAX: **(19)863-9580**

( ) continua em folha anexa

2. Natureza:

☒ 2.1 Invenção ☐ 2.1.1. Certificado de Adição ☐ 2.2 Modelo de Utilidade

Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada:

.....**INVENÇÃO**.....

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):

**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COM BIODISPONIBILIDADE AMPLIADA ADEQUADA À ADMINISTRAÇÃO ORAL DE INIBIDORES DA PROTEASE RETROVIRAL. PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONCENTRADA CONTENDO INIBIDOR DA PROTEASE RETROVIRAL"**

( ) continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão do pedido nº \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

5. Prioridade Interna - O depositante reivindica a seguinte prioridade:

Nº de depósito \_\_\_\_\_ Data de Depósito \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (66)

6. Prioridade - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

( ) continua em folha anexa

7. **Inventor (72):**

( ) Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)  
(art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97)

7.1 Nome: **DR. OGARI DE CASTRO PACHECO**

7.2 Qualificação: **Médico Industrial**

7.3 Endereço: **Rua D. Pedro I, n. 109, B. Nova Itapira – Itapira – São Paulo**

7.4 CEP: **13.970-000**

7.5 Telefone ( )

( X ) continua em folha anexa

8. **Declaração na forma do item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97:**

( ) em anexo

9. **Declaração de divulgação anterior não prejudicial (Período de graça):**  
(art. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo nº 127/97):

( ) em anexo

10. **Procurador (74):**

10.1 Nome e CPF/CGC: **LLC INFO CONNECTION LTDA. P. 0340**

**C.G.C.: 86.915.246/0001-09**

10.2 Endereço: **RUA HERMENGARDA, 60 SALA 403 – MÉIER - Rio de Janeiro - RJ**

10.3 CEP: **20.710-010**

10.4 Telefone **(21)899-2920 e 899-2002**

11. **Documentos anexados** (assinale e indique também o número de folhas):  
(Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

11.1 Guia de recolhimento	01 fls.	11.5 Relatório descritivo	28 fls.
11.2 Procuração	01 fls.	11.6 Reivindicações	08 fls.
11.3 Documentos de prioridade	Fls.	11.7 Desenhos	01 fls.
11.4 Doc. de contrato de Trabalho	Fls.	11.8 Resumo	01 fls.
11.9 Outros (especificar): <b>Inventor (72) – folha anexa</b>			01 fls.
11.10 Total de folhas anexadas:			41 fls.

12. **Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras**

Rio, 23 de julho de 2003.

Local e Data

  
Assinatura e Carimbo

LLC - INFO CONNECTION LTDA

Agente de Propriedade Industrial - 00340

**INVENTORES (72) - Continuação dos Inventores:**

⇒ **ELISA MANNOCHIO DE SOUZA RUSSO**

**Bacharel em Química – CRQ 4ª. Região – 04134047**

**RG: 12692655-4 – CPF: 087.190.058-06**

**Endereço: Rua dos Ipês, 118 – Jardim Santa Marta – ITAPIRA – São Paulo – CEP:13.970-000**

⇒ **VALTER FREIRE TORRES RUSSO**

**Bacharel em Química – CRQ 4ª Região – 0413207**

**RG: 13600927 – CPF: 088.622.348-21**

**Endereço: Rua dos Ipês, 118 – Jardim Santa Marta – ITAPIRA – São Paulo.**

**CEP: 13970-000**

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COM BIODISPONIBILIDADE AMPLIADA  
ADEQUADA A ADMINISTRAÇÃO ORAL DE INIBIDORES DA PROTEASE  
RETROVIRAL. PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÃO  
FARMACÊUTICA CONCENTRADA CONTENDO INIBIDOR DA PROTEASE  
5 RETROVIRAL

A presente invenção descreve uma composição  
farmacêutica com biodisponibilidade ampliada, adequada a  
confeccção de microcápsulas para a administração terapêutica  
de um inibidor de protease. É descrito também um processo de  
10 preparação de composição farmacêutica com biodisponibilidade  
ampliada, adequado ao preparo de composições farmacêuticas  
concentradas de inibidores da protease retroviral.

A administração de drogas através do uso de cápsulas de  
gelatina mole é uma prática que tem se tornado cada vez mais  
15 popular nos últimos anos.

Tipicamente as cápsulas de gelatina mole consistem de  
um líquido contendo o ingrediente farmacêutico ativo envolto  
por uma película elástica de gelatina. Devido ao seu caráter  
elástico que proporciona uma ingestão mais suave, sua  
20 aceitação pelos pacientes é superior aos comprimidos  
convencionais ou às cápsulas de gelatina dura.

Outra importante propriedade deste tipo de formulação é  
possibilitar a administração do medicamento no qual o  
princípio ativo se encontra completamente dissolvido em uma  
25 solução. Uma vez ingerida, a cápsula se rompe no trato  
gastrintestinal liberando de forma homogênea seu conteúdo  
que, em se tratando de um líquido, não necessita ser  
inicialmente dissolvido pelo organismo de forma a ser  
absorvido por este.

30 É sabido que os vários ingredientes ativos apresentam  
características de absorção bastante diferenciadas no

ambiente biológico, sendo estas muitas vezes dependentes do aspecto cristalino no qual se encontram.

O polimorfismo é uma característica físico-química de grande importância nos estudos de bioabsorção, uma vez que os diferentes aspectos cristalinos de um ingrediente farmacêutico ativo (princípio ativo) normalmente levam a diferentes características de solubilidade e, por conseguinte, diferentes taxas de absorção pelo organismo. Estas diferenças de absorção normalmente se manifestam provocando diferentes níveis plasmáticos no sangue, conferindo um padrão errático na manutenção de uma taxa mínima circulante necessária da droga no organismo. Como consequência deste padrão errático, os indivíduos tratados ficam sujeitos a subdosagens ou superdosagens destas drogas.

Tanto a subdosagem quanto a superdosagem são aspectos terapêuticos negativos, pois podem e devem levar a complicação do quadro clínico do paciente. No caso de uma subdosagem, o paciente não recebe efetivamente a dose mínima necessária da droga para a estabilização ou cura de sua enfermidade, enquanto que na superdosagem o paciente absorve uma quantidade da droga muito maior que a necessária, o que pode desencadear quadros graves de intoxicação.

Há também o caso de drogas que apresentam um excelente efeito "in vitro", mas que devido à baixa solubilidade não são satisfatoriamente absorvidas "in vivo" sendo consideradas terapeuticamente ineficazes.

As cápsulas de gelatina mole possibilitam a administração de inúmeros ingredientes farmacêuticos ativos com as propriedades acima descritas na forma de um pré-concentrado microemulsionado, ou mesmo na forma de uma solução, apresentações que facilitam a absorção destes ingredientes ativos no ambiente biológico. Fatores como baixa solubilidade e diferentes aspectos cristalinos podem

Q

25

30

02

5

10

20

25

30



19

O N-terc-butil-decahidro-2-[2(R) hidroxí-4-fenil-3-(S)-  
[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]-  
(4aS,8aS) -isoquinolina-3(S)-carboxamida, conhecido pelo

AA



12

É possível encontrar na literatura diversas referências de composições farmacêuticas para a administração de inibidores de protease. Entre elas existe o depósito referente à composição FORTOVASE® que se trata do depósito WO 96/39142, o qual descreve a administração de inibidores de protease diversos em uma composição contendo um triglicerídeo consistindo de uma mistura de mono e diglicerídeos de ácidos graxos saturados (p.ex. caprílico e cáprico). Os estudos dirigidos para a aplicabilidade desta invenção foram efetuados usando como agente inibidor de protease somente o saquinavir base e sua performance foi avaliada em comparação com a composição de mesilato de saquinavir em cápsulas de gelatina dura. Como resultado as cápsulas de gelatina mole contendo o saquinavir em sua forma básica num concentrado microemulsionado do triglicerídio selecionado, demonstraram uma maior biodisponibilidade em relação à formulação em cápsulas de gelatina dura contendo o sal mesilato de saquinavir, apesar da forma salina ser mais solúvel. A realização comercial desta invenção consiste de cápsulas de gelatina mole contendo cerca de um grama do

(12)

concentrado emulsionado, envolto em um revestimento de gelatina mole. Devido a grande quantidade de solução necessária à solubilização do saquinavir na dose da cápsula (200mg de saquinavir base) esta é muito volumosa  
5 dificultando a sua ingestão pelos pacientes, em especial as crianças e os pacientes que se encontram debilitados. Entretanto, este inconveniente não se compara ao grave problema de instabilidade física desta composição citado anteriormente, o qual pode levar a padrões inconstantes de absorção e biodisponibilidade do saquinavir contribuindo  
10 significativamente no desenvolvimento de vírus-resistência.

Outra referência é o documento US 08/754.390, que trata de composição farmacêutica contendo ritonavir, com solvente orgânico consistindo de um ácido graxo de cadeia longa e um  
15 tensoativo aceitável. Nesta referência há a menção de utilização desta invenção para o preparo de composição farmacêutica empregando também o saquinavir, porém todo o documento discorre somente sobre o emprego do ritonavir como princípio ativo farmacêutico. Experimentalmente o preparo de  
20 concentrados de saquinavir com os ingredientes previstos nesta composição é infactível em concentrações elevadas devido à impossibilidade de sua completa dissolução, acompanhada de uma considerável degradação de seus constituintes decorrente do fato dela ser submetida a longos  
25 períodos de aquecimento intenso.

A patente US 6.299.906 descreve um processo de manufatura de partículas submicronizadas de alguns compostos biologicamente ativos que normalmente são pouco solúveis, entre eles o saquinavir, de forma a ampliar  
30 consideravelmente suas solubilidades. O processo consiste na dissolução da substância biologicamente ativa a pressões elevadas em um gás comprimido, líquido ou fluido supercrítico contendo um modificador de superfície, e

(H)

rapidamente expandir a solução comprimida assim precipitando o composto dissolvido. Este processamento além de exigir a aquisição de equipamentos extremamente dispendiosos, não amplia consideravelmente a solubilidade do saquinavir. Nesta  
5 patente também não são citadas as possíveis composições farmacêuticas nas quais o saquinavir submicronizado poderá ser empregado.

10 O documento WO 98/57648 descreve métodos de ampliar a biodisponibilidade de polimorfos cristalinos de vários compostos, entre eles o saquinavir. A técnica consiste na manufatura de nanopartículas com tamanho médio inferior a 400nm. Os autores proclamam que, devido ao tamanho reduzido das partículas, a manufatura de composições farmacêuticas contendo o agente biológico ativo preferentemente na forma  
15 de suspensão torna-se mais simples e a composição mais biodisponível. Como no caso da patente anterior, este tipo de processamento exige a inclusão de uma etapa extra na manufatura do medicamento além da necessidade de equipamentos específicos. Não são sugeridos quaisquer  
20 excipientes no preparo da composição farmacêutica e também não é apresentado nenhum resultado que demonstre sua eficácia em ampliar a biodisponibilidade do saquinavir.

Existem ainda inúmeras referências que descrevem o preparo de soluções e pré-concentrados emulsionados  
25 adequados a encapsulação em cápsulas de gelatina mole, porém nenhuma destas referências descreve o uso no preparo de composições contendo saquinavir.

Um dos objetivos da presente invenção é uma composição farmacêutica consistindo de um concentrado microemulsionado  
30 estável no qual o saquinavir encontra-se solúvel, adequado ao encapsulamento em cápsulas de gelatina mole ou dura para a administração oral no tratamento da AIDS.

(15)

É também objetivo da presente invenção demonstrar que a composição farmacêutica da presente invenção apresenta um perfil de biodisponibilidade muito superior à composição farmacêutica atualmente existente no mercado, sendo possível  
5 empregar uma dose terapêutica adequada muito menor que a atualmente necessária.

Outro objetivo da presente invenção é o processo de preparação de uma composição farmacêutica constituída de um concentrado microemulsionado de saquinavir, processo este  
10 que permite a obtenção do concentrado microemulsionado com elevada concentração do ingrediente ativo permitindo a manufatura de cápsulas ou microcápsulas contendo a quantidade terapêutica adequada do saquinavir.

Atualmente o saquinavir em sua composição farmacêutica  
15 comercial na forma de cápsulas de gelatina mole deve ser administrado numa dose diária de até 3.600mg, distribuídas em três administrações diárias de 1.200mg cada. As cápsulas de gelatina mole comercialmente disponíveis apresentam o saquinavir numa quantidade de 200mg/cápsula, sendo que  
20 concentrações maiores não são formuladas devido à impossibilidade de solubilização ou de formação de uma emulsão estável do mesmo nos ingredientes propostos. A terapia consiste portanto na ingestão de seis cápsulas três vezes ao dia, perfazendo um total de dezoito cápsulas  
25 ingeridas ao dia. Neste ritmo, o paciente em tratamento deverá ingerir ao final de um mês um total de 540 cápsulas, uma quantia extremamente elevada, principalmente ao se considerar que além deste medicamento outros componentes do coquetel anti-aids deverão ser também administrados.

30 Além de utilizar o saquinavir obrigatoriamente na forma amorfa, a composição atualmente comercializada apresenta outros excipientes que são necessários não somente à sua estabilização, mas sim para proporcionar a sua solubilização

16

na composição. Devido à pouca solubilidade do saquinavir nos excipientes selecionados, a quantidade necessária destes para a sua solubilização é muito elevada na dose terapêutica adequada. Conseqüentemente cada cápsula de saquinavir comercialmente disponível contém o concentrado do princípio ativo numa quantidade final de cerca de 1.000mg da composição compreendendo a dose de 200mg de saquinavir. Esta quantidade da composição é enclausurada em cápsulas de gelatina mole oblonga nº 20, as quais apresentam comprimento de cerca de 23,0mm por um diâmetro de cerca 9,5mm. Prontamente podemos observar que estas cápsulas apresentam dimensões muito avolumadas, dificultando sua ingestão pelos pacientes submetidos à terapia, principalmente os pacientes acometidos de infecções variadas do trato digestivo (normalmente presentes em casos agudos da doença) e as crianças, devido à impossibilidade de ingestão da cápsula por causa de sua dimensão.

A composição farmacêutica da presente invenção compreende os seguintes ingredientes:

- i) O N-terc-butil-decahidro-2-[2(R) hidróxi-4-fenil-3-(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino] butil]-(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida. (saquinavir) na forma de base livre, ou seus sais farmacêuticos adequados, como ingrediente ativo;
- ii) Um ácido graxo de cadeia  $C_{12-18}$ ;
- iii) pelo menos um álcool de cadeia  $C_{2-4}$ ;
- iv) pelo menos um surfatante não iônico;
- v) pelo menos um antioxidante farmacêutico adequado.

A composição farmacêutica da presente invenção consiste de um concentrado microemulsionado contendo como ingrediente ativo o N-terc-butil-decahidro-2-[2(R) hidróxi-4-fenil-3(S)-

AP

5

10

20

25

30



(18)

invenção o álcool, preferentemente o etanol ou o propilenoglicol ou misturas entre eles, deverá ser empregado preferentemente numa concentração variando de 2% a 20% em peso da composição final.

5 A composição da presente invenção tem sua fórmula acrescida de um surfatante não iônico líquido selecionado dentre os éteres polioxietilênicos derivados do óleo de rícino, preferentemente o óleo de rícino polietoxilado 35 (Cremophor EL), óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado 10 (Cremophor RH 40), este último apresentando a vantagem de ser praticamente insípido em formulações orais. Outros surfatantes adequados ao uso na presente invenção são os derivados polioxietilênicos dos ésteres de ácidos graxos do sorbitol, compostos conhecidos como polissorbatos. Dentre os 15 polissorbatos empregados na presente invenção destacam-se os polissorbatos líquidos como o polissorbato 20, 40, 60 e 80. Na presente invenção os surfatantes são empregados em quantidades que variam de 0,1% a 30% em peso da composição final.

20 De forma a ampliar a estabilidade da composição da presente invenção, substâncias conhecidas como antioxidantes podem ser acrescentadas para evitar a decomposição ou degradação acelerada da composição. Dentre os antioxidantes adequados ao uso com os ingredientes da presente invenção 25 destacam-se o alfa-tocoferol e o hidroxitolueno butilado (BHT). O emprego do alfa-tocoferol é vantajoso em formulados contendo ácidos graxos nos quais exerce uma atividade antioxidante adequada a evitar a oxidação. Na composição da presente invenção o antioxidante é empregado numa 30 concentração de 0,001% a 2,0% do peso final da composição.

A composição farmacêutica descrita na presente invenção consiste de um concentrado microemulsionado estável no qual o ingrediente ativo saquinavir se encontra completamente

(19)

dissolvido. Este concentrado microemulsionado se apresenta como uma solução límpida, transparente e na forma de um óleo de consistência viscosa.

5 A principal característica da composição da presente invenção é seu perfil de biodisponibilidade surpreendentemente ampliado quando comparada à composição atualmente existente no mercado.

10 Conforme citamos anteriormente, o saquinavir é uma droga cuja atividade "in vivo" é muito baixa devido à baixa biodisponibilidade das formulações farmacêuticas desenvolvidas até o presente momento. Comparativamente aos outros inibidores da protease, o saquinavir é a substância que apresenta o mais baixo perfil de biodisponibilidade, sendo somente uma pequena porção do medicamento absorvida no  
15 trato gastrintestinal e distribuída pelos tecidos do paciente. Devido este comportamento, para que seja alcançada a dose terapêutica circulante apropriada, atualmente é necessária a ingestão de várias cápsulas do medicamento disponível no mercado.

20 A composição farmacêutica da presente invenção apresenta um perfil de biodisponibilidade muitas vezes superior a todas as composições farmacêuticas até o presente momento desenvolvidas, possibilitando uma redução acentuada no número de cápsulas ingeridas diariamente e/ou uma redução  
25 do volume da cápsula para facilitar a sua ingestão.

Considerando o fator adesão ou aderência do paciente à quantidade deste medicamento, a composição farmacêutica da presente invenção apresenta um perfil de biodisponibilidade que contribui positivamente na aceitação da terapia pelo  
30 paciente. Como citado anteriormente, os pacientes em tratamento com saquinavir necessitam ingerir diariamente até 18 cápsulas deste medicamento. A composição da presente invenção possibilita a utilização de somente de três a cinco

(20)

cápsulas diárias para que o medicamento alcance os níveis plasmáticos adequados à terapia, contribuindo de forma incisiva na adesão do paciente à quantidade prescrita desta droga e eliminando o desconforto diante da quantidade excessiva de medicamentos a serem ingeridos.

Como características inovadoras desta composição, especial atenção deve ser dada ao perfil de biodisponibilidade do saquinavir, o qual experimentalmente foi determinado ser no mínimo cinco vezes superior à composição atual. Outra característica inovadora corresponde a possibilidade da composição ser formulada compreendendo quantidades elevadas do princípio ativo saquinavir, sem que ocorra a precipitação ou cristalização do saquinavir. Neste aspecto, a composição da presente invenção pode ser formulada empregando saquinavir variando de 10% a 80% em peso da composição final. Preferentemente a faixa de concentração da composição da presente invenção será de 15% a 70% em peso da composição final, o que corresponde a uma concentração variando entre 150mg e 700mg de saquinavir por grama da composição final. Isto corresponde a uma dose 350% superior à composição atualmente comercializada, considerando a sua faixa superior de concentração.

Diante destas características, o regime de administração deste medicamento pode ser melhorado e simplificado. A quantidade de cápsulas a ser ingerida pode ser diminuída e/ou as cápsulas podem ser miniaturizadas de forma a apresentarem um tamanho mais adequado à ingestão.

Considerando que os principais fatores da não aderência ou aderência parcial dos pacientes ao tratamento com os inibidores da protease, em especial o saquinavir, são a quantidade de cápsulas a serem ingeridas diariamente e o seu tamanho desconfortável à ingestão, a composição farmacêutica da presente invenção apresenta uma alternativa extremamente

20

favorável a aderência do paciente ao tratamento. Através do aperfeiçoamento alcançado é possível a administração de quantidades maiores de saquinavir por cápsula, reduzindo consideravelmente o número de cápsulas ingeridas por tomada.

- 5 Outra alternativa para ampliar a adesão do paciente ao tratamento é a possibilidade de se promover a manufatura de uma cápsula com o tamanho consideravelmente reduzido, facilitando a administração a pacientes que apresentem problemas em ingerir as cápsulas volumosas atualmente disponíveis no mercado, possibilitando inclusive o
- 10 tratamento de crianças que atualmente não são assim tratadas pela absoluta impossibilidade de ingestão do medicamento disponível no mercado.

- 15 Outro objetivo da presente invenção é o processo de preparação de composições farmacêuticas com biodisponibilidade ampliada, constituídas de um concentrado microemulsionado de saquinavir ou de seus sais farmacêuticos adequados.

- 20 Devido à baixa solubilidade do saquinavir e/ou de seus sais farmacêuticos adequados, o preparo da composição farmacêutica da presente invenção não pode ser efetuado empregando uma técnica de solubilização direta, ou seja, não é possível obter esta composição farmacêutica nas concentrações indicadas através de um procedimento que
- 25 consista basicamente da dissolução do saquinavir ou de seus sais em quaisquer dos ingredientes ou suas combinações indicadas, mesmo quando é empregado o ingrediente ativo micronizado ou este é submetido a elevadas temperaturas durante períodos prolongados de tempo para proporcionar sua
- 30 solubilização.

O processo de preparação das composições constituídas de um concentrado microemulsionado de N- terc-butyl-decahidro- 2-[2(R) hidróxi -4-fenil- 3(S)-[[N-(-2-

22

- 10

25

(23)

ácido graxo e o antioxidante sendo a solução resultante concentrada à pressão reduzida a uma temperatura máxima de aproximadamente 50°C. Ao concentrado resultante é adicionado o surfatante e a mistura é agitada até a obtenção de um óleo

5    límpido. Opcionalmente o surfatante pode ser adicionado juntamente com o ácido graxo e o antioxidante. O acerto do peso final da composição é efetuado através da adição do álcool até se alcançar a concentração em peso desejada do saquinavir ou de seu sal, e a composição é homogeneizada.

10       O álcool empregado na dissolução inicial do saquinavir é preferencialmente o etanol, visto que sua evaporação pode ser facilmente conduzida a baixa temperatura sob pressão reduzida empregando técnicas industriais usuais. Após o

15    acréscimo dos outros componentes, o ácido graxo, o antioxidante e o surfatante, o álcool empregado para completar o peso final da composição é preferentemente o etanol, ou o propilenoglicol ou mistura entre eles.

De acordo com o processo, a solução obtida da dissolução do saquinavir no álcool apresenta uma

20    concentração do saquinavir variando de 0,01% a 90% em peso da solução final. O álcool empregado é preferentemente o etanol, mas outros álcoois de cadeia C<sub>2-4</sub> podem ser empregados, nomeadamente o metanol, o isopropanol, o propanol e os butanóis. O álcool empregado na obtenção da

25    solução do saquinavir é preferentemente empregado numa concentração variando de 10% a 99,99% em peso da solução final. A temperatura empregada para a dissolução do saquinavir no álcool se encontra numa faixa entre 20°C e

30    50°C, temperaturas brandas o suficiente para evitar a degradação do saquinavir. Temperaturas mais elevadas podem ser empregadas, tomando-se o cuidado de monitorar a estabilidade do saquinavir na solução.

P. 00002444

(94)

Após a dissolução do saquinavir no álcool, a solução é filtrada usando-se técnicas de filtração usuais em processos industriais. A filtração através de membranas microporosas é particularmente interessante, eliminando possíveis micropartículas presentes nesta solução.

Após a filtração são adicionados os excipientes que compõem a composição final, sendo eles o ácido graxo de cadeia  $C_{12-18}$ , o antioxidante e o surfatante que opcionalmente pode ser adicionado nesta fase ou após a evaporação do álcool na etapa subsequente.

A eliminação do álcool por evaporação é preferentemente conduzida à pressão reduzida, controlando-se assim a temperatura à qual o meio é submetido evitando a degradação do princípio ativo e/ou dos excipientes acrescentados. A eliminação do álcool é conduzida até a composição final atingir o peso apropriado ou este pode ser removido abaixo do peso ideal para a composição final. Neste caso onde o álcool é reduzido de forma que a composição final apresente peso abaixo do desejado, o peso final da composição resultante é acertado com a adição de um ou mais álcoois de cadeia  $C_{2-4}$ .

O produto resultante do processo de fabricação acima descrito apresenta em sua composição final o saquinavir numa concentração variando de 10% a 80%, preferentemente numa concentração variando de 15% a 75% em peso da composição final. Apresenta também o ácido graxo de cadeia  $C_{12-18}$  numa concentração variando de 20% a 80% em peso da composição final, preferentemente numa concentração variando de 20 a 70% em peso da composição final. Apresenta um ou mais álcoois de cadeia  $C_{2-4}$  numa concentração variando de 2,0% a 20% em peso da composição final. Apresenta o surfatante não iônico selecionado dentre os derivados polioxietilênicos do óleo de rícino, preferentemente o óleo de rícino

P103002444

DS

polietoxilado 35 (Cremophor 35) ou o óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado (Cremophor RH 40) ou dentre os derivados polioxietilênicos de ácidos graxos do sorbitol (polissorbatos), preferentemente os polissorbatos líquidos à temperatura ambiente como os polissorbatos 20, 40, 60 ou 80 numa concentração variando de 0,1% a 30% em peso da composição final. Para finalizar, o produto resultante do processo descrito apresenta como antioxidante o alfa-tocoferol ou o hidroxitolueno butilado numa concentração variando de 0,001% a 2,0% em peso da composição final.

Através deste procedimento é possível obter uma composição farmacêutica constituída de um concentrado microemulsionado estável de saquinavir, ou de seus sais adequados, onde o ingrediente ativo se encontra completamente solúvel, sem a presença de formas microcristalinas do saquinavir, as quais seriam capazes de desencadear a cristalização do ingrediente ativo ao longo do tempo interferindo na absorção e biodisponibilidade do medicamento.

Através deste processo não há a necessidade de emprego do ingrediente ativo saquinavir, ou seu sal, numa forma cristalina especial, como por exemplo sua forma amorfa ou micronizada, para possibilitar a dissolução completa do mesmo nos excipientes empregados. Qualquer forma cristalina pode ser empregada sem interferir com a estabilidade frente a cristalização da composição preparada.

Adicionalmente, através deste avanço técnico, torna-se possível preparar composições altamente concentradas, impossíveis de serem obtidas através de procedimentos de solubilização direta nos excipientes empregados.

O concentrado microemulsionado obtido através deste processo apresenta grande estabilidade frente a possíveis precipitações e/ou cristalizações e a alterações de estado



26

5

10

15

25

30

22

▶

20

25

22

Exemplo 1a: Preparo da composição de saquinavir a 20%

Em um reator de 2 litros adicionar 200g (20,00%) de saquinavir e 1.000mL de etanol absoluto. Manter o sistema sob agitação a uma temperatura de até 50°C até a total  
5 dissolução do sólido. Esta solução é filtrada para eliminar partículas presentes e ao filtrado são adicionados o ácido oléico (526,2g - 52,62%) e o tocoferol (7,44g - 0,744%). Esta mistura é agitada por 5 minutos e em seguida concentrada a vácuo a uma temperatura de até 50°C. Ao  
10 concentrado obtido é adicionado o óleo de rícino polietoxilado 35 (141,8g - 14,18%) e o peso final da solução acertado para 1.000g com etanol absoluto, caso necessário.

Preparada nesta condição a composição final apresenta uma concentração de 200mg de saquinavir para cada 1g da composição. Apresenta-se como um óleo amarelado e límpido. Quando acondicionado em geladeira (4°C a 8°C) durante 120 dias não apresenta presença de cristais ou quaisquer formações sólidas dispersas, conservando seu aspecto límpido.

20 Exemplo 1b: Preparo da composição de saquinavir a 20% com propilenoglicol

Para a obtenção da composição concentrada de saquinavir compreendendo o propilenoglicol como o excipiente alcoólico, é empregado o procedimento descrito no Exemplo 1a, mas substituindo o álcool empregado ao se completar o peso final adequado da composição por propilenoglicol.

**Exemplo 2a:** Preparo da composição de saquinavir a 40%

Em um reator de 5 litros adicionar 400g (40%) de saquinavir e 2.000mL de etanol absoluto. Manter o sistema sob agitação a uma temperatura de até 50°C até a total dissolução do sólido. Esta solução é filtrada para eliminar partículas presentes e ao filtrado são adicionados o ácido

29

5 para 1.000g com etanol absoluto caso necessário.

10 dias não apresenta presença de cristais ou quaisquer  
 formações sólidas dispersas, conservando seu aspecto  
 límpido.

Exemplo 2b: Preparo da composição de saquinavir a 40% com propilenoglicol

15        Para a obtenção da composição concentrada de saquinavir compreendendo o propilenoglicol como o excipiente alcoólico, é empregado o procedimento descrito no Exemplo 2a, mas substituindo o álcool empregado ao se completar o peso final adequado da composição por propilenoglicol.

20 Exemplo 3a: Preparo de uma composição de saquinavir a 60%

Em um reator de 5 litros adicionar 600g (60%) de saquinavir base e 3.000mL de etanol absoluto. Manter o sistema sob agitação com aquecimento entre 20°C e 50°C até a total dissolução do sólido. Esta solução é filtrada para  
25 eliminar partículas presentes e ao filtrado são adicionados o ácido oléico (200g - 20%) e o tocoferol (7,44g - 0,74%). Esta mistura é agitada por 5 minutos e em seguida concentrada a vácuo a uma temperatura de até 50°C. Ao concentrado obtido é adicionado o óleo de rícino  
30 polietoxilado 35 (150g - 15%) e o peso final da solução acertado para 1.000g com etanol absoluto, caso necessário.

Preparada nesta condição a composição final apresenta uma concentração de 600mg de saquinavir para cada 1g da composição. Apresenta-se como um óleo amarelado e límpido. Quando acondicionado em temperatura ambiente (20°C a 30°C) durante 120 dias não apresenta presença de cristais ou quaisquer formações sólidas dispersas, conservando seu aspecto límpido.

**Exemplo 3b: Preparo da composição de saquinavir a 60% com propilenoglicol**

10 Para a obtenção da composição concentrada de saquinavir compreendendo o propilenoglicol como o excipiente alcoólico, é empregado o procedimento descrito no Exemplo 3a, mas substituindo o álcool empregado ao se completar o peso final adequado da composição por propilenoglicol.

15 Utilizando o processo descrito nos exemplos anteriores foram preparadas as composições descritas na tabela 1 abaixo.

**Tabela 1: Exemplos de composições concentradas de Saquinavir preparadas segundo a presente invenção**

<i>Composição</i>		<i>Quantidades empregadas</i>
C1	Saquinavir base	200g
	Ácido oléico	526,2g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	141,8g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.000g
C2	Saquinavir base	200g
	Ácido oléico	450g
	Tocoferol	5,0g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	225g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.000g
C3	Mesilato de saquinavir	228,65g
	Ácido oléico	505g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	134g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.000g
C4	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	555g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	150g
	Etanol absoluto	q.s.p.* 1.500g
C5	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	200g
	Tocoferol	7,44g

	Óleo de rícino polietoxilado 35	150g
	Etanol absoluto	q.s.p.* 1.000g
C6	Mesilato de Saquinavir	685,96g
	Ácido oléico	500g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	120g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.500g
C7	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	230g
	Tocoferol	3,7g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	125g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.000g
C8	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	555g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	150g
	Propilenoglicol	q.s.p. 1.500g
C9	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	555g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	200g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.500g
C10	Mesilato de Saquinavir	685,96g
	Ácido oléico	430g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	200g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.500g
C11	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	200g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	68g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.000g
C12	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	555g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	150g
	Propilenoglicol/etanol (1:1 volume)	q.s.p.* 1.500g
C13	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	200g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	150g
	Propilenoglicol/etanol (1:1 volume)	q.s.p.* 1.000g
C14	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	750g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 40	20g
	Etanol absoluto	q.s.p.* 1.500g
C15	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	555g
	Tocoferol	7,44g
	Polissorbato 40	150g
	Etanol absoluto	q.s.p.* 1.500g

q.s.p. - Quantidade suficiente para completar o peso desejado.

ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA:

O perfil de biodisponibilidade da Composição C1 da presente de invenção foi avaliado em voluntários humanos em comparação com a composição do FORTOVASE®.

5 O estudo consistiu da administração de uma dose única de 200mg de saquinavir da Composição C1 da presente invenção e da composição do FORTOVASE®. Os indivíduos foram submetidos a dois períodos de confinamento de 25 horas, com um intervalo de uma semana entre eles, sendo que todos os voluntários receberam as duas composições randomicamente de  
10 acordo com o planejamento.

Doze voluntários sadios de ambos os sexos foram usados no estudo, cada um recebendo uma cápsula de 200mg da composição FORTOVASE® ou uma cápsula de 200mg da composição C1. Os voluntários receberam a medicação em jejum seguida de  
15 200mL de água. O jejum foi estabelecido por um período de duas horas após a administração da dose, em seguida sendo administrado um café da manhã padrão isento de xantina. Uma refeição foi oferecida 5 horas após a administração, um lanche após 8 horas, e outra refeição após 11 horas, todas  
20 isentas de xantina. Refrescos líquidos foram permitidos a vontade, porém líquidos contendo xantina não foram permitidos.

O uso de álcool foi proibido a partir de 48 horas antes do início do estudo e durante o estudo. O uso de cigarros,  
25 charutos e afins não foi permitido durante o estudo.

A concentração de saquinavir no plasma foi determinada por cromatografia líquida de alta pressão acoplada a um espectrômetro de massas (LC-MS-MS). Amostras de sangue para doseamento da droga no plasma foram tomadas antes da dose e  
30 a 0,33, 0,67, 1, 1,33, 1,67, 2, 2,33, 2,67, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 10, e 12 horas após a administração do medicamento.

A concentração máxima ( $C_{max}$ ) observada no plasma e o tempo decorrido para se alcançar a concentração máxima ( $T_{max}$ ) foram determinados para cada composição. As áreas sob a curva de concentração-tempo foram calculadas usando o método da regressão linear log trapezoidal, exceto para o  $AUC_{0-12h}$ , onde foi empregado o método trapezoidal.

A tabela 2 abaixo resume os parâmetros farmacocinéticos da Composição C1 inventiva contra o medicamento de marca FORTOVASE®.

10 Tabela 2: Resultado do estudo de biodisponibilidade comparativa.

	FORTOVASE®	Formulação inventiva
$C_{max}$	11,26	64,48
$T_{max}$	0,67	0,67
$AUC_{0-12}$	13,20	69,58

Os dados da tabela acima revelam que a composição da invenção apresenta um  $C_{max}$  quase seis vezes maior e uma  $AUC_{0-12}$  cinco vezes maior que os mesmos parâmetros encontrados para a composição de marca (FORTOVASE®). Estes dados são surpreendentes, sendo indicativos de uma biodisponibilidade ampliada em termos comparativos da formulação inventiva e do medicamento de marca.

20 A figura .1 apresenta o gráfico comparativo da concentração média do saquinavir na Composição C1 da presente invenção e da composição FORTOVASE® ao longo do tempo.



## REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL  
caracterizada por conter:

i) o N- terc- butil- decahidro-2- [2(R)- hidróxi- 4-fenil- 3(S)- [[N- (2- quinolilcarbônil)- L- asparaginil]amino]butil]-(4aS,8aS)- isoquinolina-3(S)-carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos adequados, como ingrediente ativo;

ii) um ácido graxo de cadeia  $C_{12-18}$ ,

iii) pelo menos um álcool de cadeia  $C_{2-4}$ ;

iv) um surfatante não iônico;

v) um antioxidante farmacêutico adequado.

2. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por empregar o N-terc-butil-decahidro- 2-[2(R) hidróxi- 4-fenil-3(S)- [[N-(2-quinolilcarbonil) -L -asparaginil] amino] butil]-(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos adequados, numa concentração variando de 10% a 80% em peso da composição final.

3. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por empregar o N-terc-butil-decahidro- 2- [2(R)hidróxi- 4-fenil - 3(S)- [[N-(2-quinolilcarbonil) -L -asparaginil] amino] butil]-(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)- carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos adequados, numa concentração variando preferentemente de 15% a 70% em peso da composição final.

4. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por empregar um ácido graxo de cadeia  $C_{12-18}$ , numa concentração variando de 20% a 80% em peso da composição final.
- 5 5. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por empregar um ácido graxo de cadeia  $C_{12-18}$ , sendo este preferentemente o ácido oléico, numa concentração variando de 20% a 70% em peso da composição final.
- 10 6. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por empregar um álcool de cadeia  $C_{2-4}$ , sendo este preferentemente o etanol, ou o propilenoglicol e/ou misturas entre eles, preferentemente numa concentração variando de 2% a 20% em peso da composição final.
- 15 7. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por empregar um surfatante não iônico selecionado dentre os éteres polioxietilênicos derivados do óleo de rícino e os derivados polioxietilênicos dos ésteres de ácidos graxos do sorbitol (polissorbatos), em quantidades variando de 0,1% a 30% em peso da composição final.
- 20 8. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por empregar dentre os éteres polioxietilênicos derivados do óleo de rícino, preferentemente o óleo de rícino polietoxilado 35 (Cremophor EL) e/ou o óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado (Cremophor RH 40), em quantidades variando de 0,1% a 30% em peso da composição final.
- 25 9. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por empregar dentre
- 30

os derivados polioxietilênicos dos ésteres de ácidos graxos do sorbitol, preferentemente os polissorbatos líquidos como o polissorbato 20, 40, 60 e 80, em quantidades variando de 0,1% a 30% em peso da composição final.

10. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por empregar um antioxidante farmacêutico adequado selecionado entre o alfa-tocoferol e o hidroxitolueno butilado (BHT), em quantidades variando de 0,001% a 2,0% em peso da composição final.
11. **Composição farmacêutica** de acordo com as reivindicações de 1 a 10, caracterizada por ser constituída de um concentrado microemulsionado estável no qual o ingrediente ativo N-terc-butil-decahidro-2 -[2( R) hidróxi- 4-fenil- 3(S)- [[N-(2-quinolililcarbonil)- L-asparaginil] amino] butil] - (4aS,8aS) - isoquinolina - 3 (S)-carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos apropriados, encontra-se solúvel.
12. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 11, caracterizada por ser fracionada em doses unitárias na forma de cápsulas de gelatina mole ou na forma de cápsulas de gelatina dura para a administração oral no tratamento da AIDS.
13. **Composição farmacêutica** de acordo com a reivindicação 12 caracterizada por ser preferentemente fracionada em doses unitárias na forma cápsulas de gelatina mole para a administração oral no tratamento da AIDS.
14. **Composição farmacêutica** de acordo com as reivindicações de 1 a 13 em que a biodisponibilidade

do ingrediente ativo, quando medida pelos parâmetros AUC e  $C_{max}$ , é pelo menos 5 vezes superior relativa à mesma dose da formulação comercial.

5 15. **PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,**  
que consiste das seguintes etapas:

- 10 a) Dissolução completa do N-terc-butil-decahidro-2-[2(R) hidróxi- 4-fenil- 3(S)- [[N- (2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino] butil] - (4aS,8aS) - isoquinolina - 3 (S)-carboxamida (saquinavir), ou de seus sais farmacêuticos apropriados, em quantidade suficiente de um álcool de cadeia  $C_{2-4}$  sob temperatura controlada;
- b) Eliminação de partículas por filtração;
- 15 c) Adição de um ácido graxo de cadeia  $C_{12-18}$ , de um antioxidante e de um surfatante não iônico nas quantidades apropriadas pretendidas na composição final;
- d) Evaporação do álcool a uma temperatura máxima de  $50^{\circ}\text{C}$  sob pressão reduzida;
- 20 e) Opcionalmente, adicionar o surfatante não iônico da etapa (c) após a evaporação do álcool na etapa (d);
- f) Adição de um álcool de cadeia  $C_{2-4}$  sob agitação e em quantidade suficiente para completar o peso
- 25 adequado da composição final.

30 16. **Processo** de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar na etapa (a) o composto N-terc-butil-decahidro - 2 - [2(R) hidróxi- 4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino] butil] - (4aS,8aS) - isoquinolina - 3 (S)-carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos apropriados, nas formas cristalina, amorfa,

micronizada ou misturas entre estas formas, numa concentração variando de 0,01% a 90% em peso da solução final;

- 5 17. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar o álcool de cadeia  $C_{2-4}$  na etapa (a) numa concentração variando de 10% a 99,99% em peso da solução final;
- 10 18. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo álcool de cadeia  $C_{2-4}$  empregado ser o etanol;
19. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar na etapa (a) temperaturas variando de 20°C a 50°C;
- 15 20. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar como ácido graxo de cadeia  $C_{12-18}$  na etapa (c) o ácido oléico;
- 20 21. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar como antioxidante na etapa (c) o tocoferol, ou o hidroxitolueno butilado ou misturas entre eles;
- 25 22. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar como surfatante não iônico na etapa (c) ou (e) o óleo de rícino polietoxilado 35 (Cremophor EL) ou o óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado (Cremophor RH 40);
- 30 23. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar na etapa (c) ou (e) os derivados polioxietilênicos dos ésteres de ácidos graxos do sorbitol, preferentemente os polissorbatos líquidos como o polissorbato 20, 40, 60 e 80;
24. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar na etapa (d) uma

temperatura máxima de 50°C para evaporação do álcool de cadeia C<sub>2-4</sub>;

25. **Processo** de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar como álcool de cadeia C<sub>2-4</sub> na etapa (f) o etanol, ou o propilenoglicol, ou mistura entre eles;
26. **Processo** de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo produto resultante apresentar o composto N-terc-butil-decahidro - 2 - [2(R) hidróxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino] butil] - (4aS,8aS) - isoquinolina - 3 (S)-carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos apropriados numa concentração variando de 10% a 80% em peso da composição farmacêutica final;
27. **Processo** de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo produto resultante apresentar o composto N-terc-butil-decahidro - 2 - [2(R) hidróxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino] butil] - (4aS,8aS) - isoquinolina - 3 (S)-carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos apropriados numa concentração preferentemente de 15% a 70% em peso da composição farmacêutica final;
28. **Processo** de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo produto resultante apresentar o ácido graxo de cadeia C<sub>12-18</sub> numa concentração variando de 20% a 80% em peso da composição farmacêutica final;
29. **Processo** de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo produto resultante apresentar como ácido graxo de cadeia C<sub>12-18</sub> o ácido oléico numa

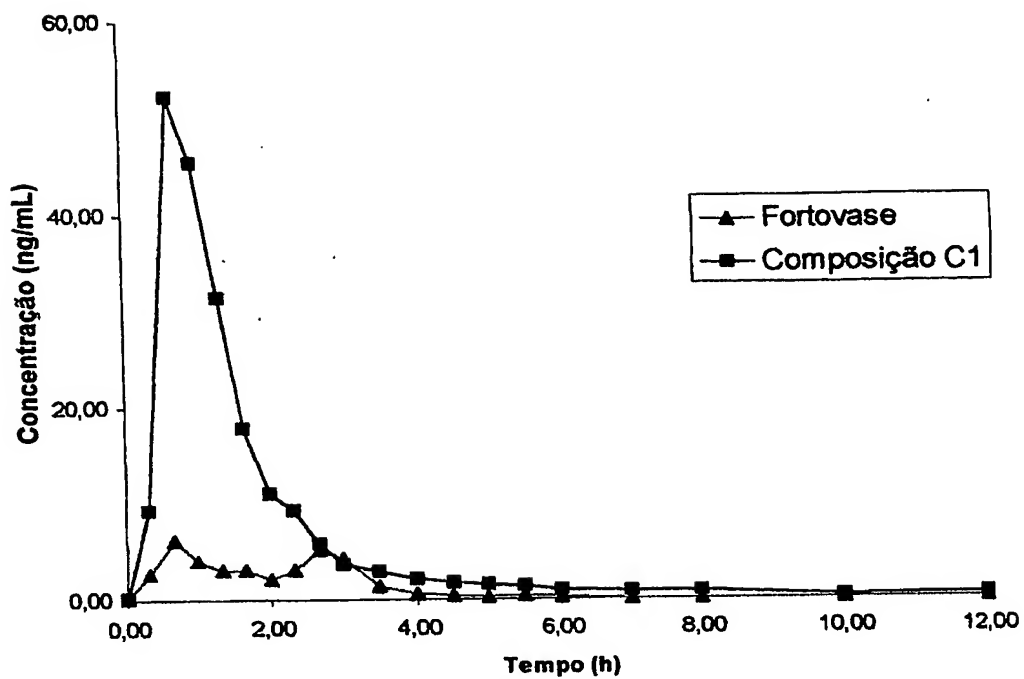
concentração variando preferentemente de 20% a 70% em peso da composição final;

30. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo produto resultante apresentar como álcool de cadeia  $C_{2-4}$  o etanol, ou o propilenoglicol ou misturas entre eles numa concentração variando de 2,0% a 20% em peso da composição farmacêutica final;
31. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo produto resultante apresentar como surfatante não iônico os éteres polioxietilênicos derivados de óleo de rícino, ou os derivados polioxietilênicos de ácidos graxos do sorbitol (polissorbatos), numa concentração variando de 0,1% a 30% em peso da composição farmacêutica final;
32. Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo produto resultante apresentar como surfatante não iônico os éteres polioxietilênicos derivados do óleo de rícino, preferentemente o óleo de rícino polietoxilado 35 (Cremophor 35) e/ou o óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado (Cremophor RH 40), numa concentração variando de 0,1% a 30% em peso da composição farmacêutica final;
33. Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo produto resultante apresentar como surfatante não iônico os derivados polioxietilênicos de ácidos graxos do sorbitol (polissorbatos), preferentemente os polissorbatos líquidos como os polissorbatos 20, 40, 60 e 80, numa concentração variando de 0,1% a 20% em peso da composição farmacêutica final;

34. **Processo** de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo produto resultante apresentar como antioxidante o alfa-tocoferol ou o hidroxitolueno butilado numa concentração variando de 0,001% a 2,0% em peso da composição farmacêutica final;
35. **Processo** de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por fornecer um concentrado microemulsionado estável em que o ingrediente ativo saquinavir encontra-se solúvel, adequado ao encapsulamento em cápsulas de gelatina mole ou dura para a administração oral no tratamento da AIDS.
36. **Processo** de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo produto resultante ser fracionado em doses unitárias para a administração terapêutica da composição farmacêutica compreendida em cápsulas de gelatina dura ou cápsulas de gelatina mole.
37. **Um método para aumentar a biodisponibilidade** do N-terc-butil-decahidro-2-[2 (R) hidróxi -4 -fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino] butil] - (4aS,8aS) - isoquinolina - 3 (S)-carboxamida (saquinavir), ou de seus sais farmacêuticos apropriados, consistindo em administrar ao paciente durante terapia uma composição farmacêutica preparada de acordo com as reivindicações de 15 a 36.



FIGURA 1



## RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COM BIODISPONIBILIDADE AMPLIADA  
ADEQUADA A ADMINISTRAÇÃO ORAL DE INIBIDORES DA PROTEASE  
RETROVIRAL. PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÃO  
5 FARMACÊUTICA CONCENTRADA CONTENDO INIBIDOR DA PROTEASE  
RETROVIRAL

A presente invenção descreve uma composição farmacêutica com biodisponibilidade ampliada, adequada a confecção de microcápsulas para a administração terapêutica de um inibidor de protease. É descrito também um processo de preparação de composição farmacêutica com biodisponibilidade ampliada, adequado ao preparo de composições farmacêuticas concentradas de inibidores da protease retroviral.